

⑤Int.Cl.
C 07 d 51/38
C 07 d 51/42
C 07 d 87/38

⑥日本分類
16 E 461

⑦日本国特許庁

特許公報

⑧特許出願公告

昭49-35631

⑨公告 昭和49年(1974)9月25日

発明の数 1

(全3頁)

1

2

⑩4-ヒドロキシピリジルピリミジン誘導体の
製造法

(式中、R₁およびR₂は水素原子またはアルキル
基を示すか、または両者は窒素原子と共に異項環
を形成する)で表わされる4-ヒドロキシピリ

⑪特 願 昭45-127611

ジルピリミジン誘導体(I)の製造法に関するもので

⑫出 願 昭45(1970)12月28日 5ある。

⑬発明者 谷英郎

小平市仲町27

而して、本発明方法は、優れた抗炎症作用を有
する医薬品として有用な化合物を製造するための
重要な中間体を提供せんとするにある。

同 中村季二

国分寺市東戸倉2の3の35

先に、本発明者らは、抗炎症剤として一連のS

同 森静弘

東村山市野口町2の17の43東

10-トリアジン誘導体を開発し、これらのうち、2

村山寛

-メチルアミノ、2-ジメチルアミノまたは

同 横尾信夫

東村山市野口町2の17の43東

2-ニーブトキシ-4-ジメチルアミノ-6-

村山寛

(4-ビリジル)-1,3,5-トリアジンが強

同

横尾信夫

い活性を示すことを知見した(特許第583479

村山寛 106

15号)。かかる事実に基づきさらに研究を続けてい

同 京谷善徳

東村山市野口町2の17の43東

たところ、該S-トリアジン核の1個の窒素原子を

村山寛

炭素原子に換えたピリミジン核を有する化合物のう

同 和田靖史

立川市高士見町2の12の15

ち、特に、2,4-ジ置換-6-ピリジルピリミジン類

⑭出願人 興和株式会社

名古屋市中区錦3の6の29

が前出の優れた抗炎症作用を有することを新たに

⑮代理人 弁理士 有賀三幸

20に知見すると共に医薬品として有用なこれらの化

合物を製造するための重要な中間体(I)を得ること

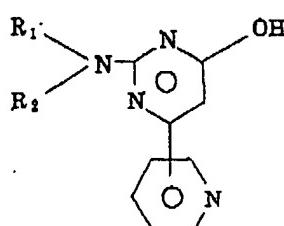
に成功し本発明に到達した。

本発明は、次の反応式によつて示される。

発明の詳細な説明

25

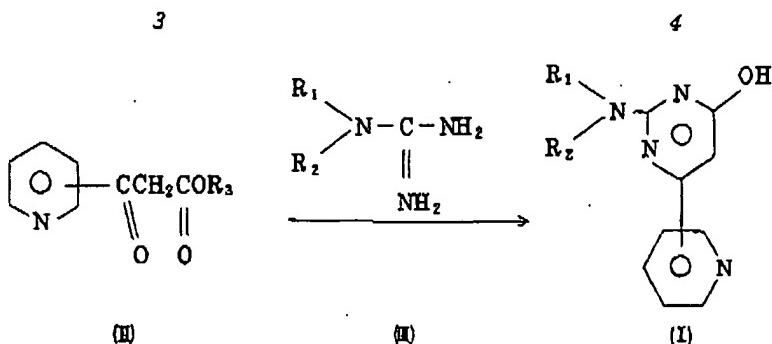
本発明は、新規な4-ヒドロキシピリジルピ
リミジン誘導体、特に一般式



30

35

(I)



(式中、R₁およびR₂は前記と同じ意味を有し、J0 新規化合物であつて、優れた抗炎症作用を有するR₃はアルキル基を示す) 医薬品として有用な化合物を製造するための重要な

すなわち、本発明は、化合物(II)をグアニジン類固と反応せしめて4-ヒドロキシピリジルピリミジン誘導体(I)を製造する方法である。

以下、さらに詳細に本発明方法を説明する。
 本発明方法で原料として使用される化合物(I)は公知化合物であり、例えばビリジンカルボン酸エヌテルと酢酸エチルエヌテルとのクライゼン縮合により容易に得られる。

化合物(Ⅲ)より化合物(Ⅳ)を製造するには、溶媒中(Ⅲ)と(Ⅳ)とを反応せしめることによつてなしうる。この際、用いる溶媒としては、反応条件下で両者を溶解しうるものであればよく、例えばメタノール、エタノール、ヨーブロボノール、*i*-ブロボノールなどのアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、石油ベンジンなどの炭化水素類、エーテル、メチルエチルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニ、メチルエチルケトン、ジエチルケトンなどのケトン類、ジメチルスルホキサイド、ジメチルホルムアミドまたはメチルセロソルブなどがあげられる。このうち、メタノール、エタノールまたはジメチルホルムアミドが特に好ましい。化合物(Ⅳ)は、通常炭

酸塩または硫酸塩などの酸塩として用いられるが、硫酸塩を用いる場合には、遊離塩基を得るために、これら溶媒中に例えば金属アルコラートなどの塩基を共存せしめる方法がよい。通常反応は50～170℃の温度条件下4～15時間で進行するが、好適には約6時間還流せしめる。反応終了後、反応液に對し直接またはこのものから溶媒を減圧除去した後水を加えもしくは水を加えた後、酢酸などで酸性となすことにより、容易にDを与える。

以上の如くして本発明方法で得られる化合物、
4-ヒドロキシピリジルピリミジン誘導体(IV)

10 新規化合物であつて、優れた抗炎症作用を有する医薬品として有用な化合物を製造するための重要な中間体である。すなわち、化合物(I)にハロゲン化剤を反応せしめて4-ハロゲノ体となし、次いで、これをアミン類、アルコール類またはチオア

15 ルコール類と反応せしめて優れた抗炎症作用を有する2,4-ジ置換-6-ピリジルピリミジン類を得ることができる。

以下、実施例をあげて説明する。

实施例 1

20 2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(3-ピリジル)ビリミジンの製造:
ナトリウム 1.5 g を無水エタノール 200 ml
に溶かしエタノールを留去して得たナトリウムエチラートにニコチノイル酢酸メチルエステル

25 5.4.9 g および無水酢酸エチルエステル 5.3 g を
加え、室温にて搅拌しナトリウムエチラートを溶解せしめる。次いで、10時間加热迴流後溶液を
留去し、残留物に氷片を加えて冷却し濃塩酸で
pH 7 としてから食塩で塩析する。エーテルで抽

30 出し硫酸ナトリウムで乾燥してからエーテルを留去し減圧蒸留すると、沸点 128~129°C
(0.7 mmHg) のニコチノイル酢酸エチルエステル 2.495 g (收率 31.0%)を得る。

次に、前記の方法で得られたニコチノイル酢酸
 35 エチルエステル 1.8.1 g (0.1 モル)、グアニジン炭酸塩 1.2.6 g (0.07 モル) およびエタノール 6.0 ml の混合物を 5 時間加熱還流後水 5.0 ml を加え酢酸を用いて酸性となし析出物を沪取する。このものを水洗し、次いで、エタノールとエーテル 40.0 ml で洗浄し乾燥しメタノールより再結晶すると、融点 29.6 ~ 29.8 ℃ (分解) の 2-アミノ-4-ヒドロキシ-6-(3-ピリジル)ピリミジン 1.5.8 g (收率 84%) が得られる。

元素分析值 C₉H₈N₄O

5

6

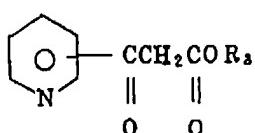
理論値(%) : C 57.44, H 4.29, N 29.77 (モル)を用い、このものとグアニジン炭酸塩または
実測値(%) : C 57.37, H 4.43, N 30.12
はN-置換グアニジン硫酸塩(0.06~0.07モル)を実施例1と同様に処理することにより、以
実施例2~7
原料としてイソニコチノイル、ニコチノイル
下の化合物が得られる。
-またはピコリノイル酢酸エチルエステル(0.1*5)

実施例 番号	生 成 物		溶媒	時 間 (時)	温 度 (°C)	收 率 (%)	融 点 (°C)
	$-N(R_1)(R_2)$	Py					
2	$-NH_2$	4-Py	E	5	r.f.	87	>300
3	$-NH_2$	2-Py	E	5	r.f.	84	>300
4	$-N(CH_3)_2$	4-Py	E	5	r.f.	44	296~298
5	$-N(CH_3)_2$	3-Py	D	6	150	65	151~152 (分解)
6	$-N(CH_3)_2$	2-Py	E	5	r.f.	60	269~271
7		3-Py	D	10	150	45	>300

(ただし、Pyはピリジル基、Eはエタノール、Dはジメチルホルムアミド、r.f.は逐流を意味する)

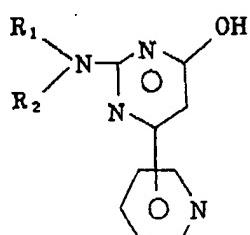
⑤特許請求の範囲

1 一般式

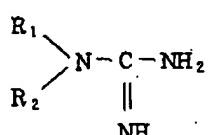


(式中、R₁およびR₂は水素原子またはアルキル基を示すか、または両者は窒素原子と共に異項環を形成する)で表わされるグアニジン類を反応せしめることを特徴とする、一般式

35



(式中、R₃はアルキル基を示す)で表わされる化合物に、一般式



40

(式中、R₁およびR₂は前記と同じ意味を有する)で表わされる4-ヒドロキシピリジルピリミジン誘導体の製造法。